

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 2 月 5 日 (05.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/010994 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/405, 9/70, 47/02, 47/10,
47/14, 47/30, 47/32, 47/38, 47/44, A61P 29/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009273

(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 22 日 (22.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-219315 2002 年 7 月 29 日 (29.07.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株
式会社 (KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒460-0003
愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 白井 浩幸 (SHI-
RAI, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒141-0032 東京都品川区大
崎 3-6-1 パラスト大崎 9 0 3 号室 Tokyo (JP). 中井
達也 (NAKAI, Tatsuya) [JP/JP]; 〒417-0845 静岡県富士
市大野新田 3 3 2-1 青雲寮 1 2 1 Shizuoka (JP). 芹
澤 昌美 (SERIZAWA, Masami) [JP/JP]; 〒410-0822 静岡
県沼津市下香貫上ノ原 1 4 1 1-1 3 Shizuoka (JP).
篠田 泰雄 (SHINODA, Yasuo) [JP/JP]; 〒420-0867 静岡県 静岡市 馬場町 7 4 Shizuoka (JP). 稲木 敏男 (IN-
AGI, Toshio) [JP/JP]; 〒411-0038 静岡県三島市西若町
6-1 0-2 0 3 Shizuoka (JP).(74) 代理人: 川口 嘉之, 外 (KAWAGUCHI, Yoshiyuki et
al.); 〒103-0004 東京都中央区東日本橋 3 丁目 4 番
1 0 号 アクロポリス 2 1 ビル 6 階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: INDOMETACIN PREPARATION FOR EXTERNAL USE

(54) 発明の名称: インドメタシン外用剤

(57) Abstract: An indometacin preparation for external use which is excellent in use feeling and absorption, does not separate into an oil layer and an aqueous layer, and has satisfactory long-term stability. It comprises 0.1 to 3 wt.% indometacin, 25 to 50 wt.% alcohol, 0.01 to 5 wt.% gellant, 5 to 30 wt.% oily substance, 20 to 50 wt.% water, and 0.01 to 10 wt.% one or more members selected among glycerol monostearate, sorbitan monostearate, stearyl alcohol, and polyethylene glycol monostearate.

(57) 要約: 本発明は、使用感及び吸収性に優れ、かつ、油層と水層の分離を生じず製剤の経時的安定性が良好なインドメタシン外用剤を提供することを目的とし、インドメタシン 0.1~3 重量%、アルコール 25~50 重量%、ゲル化剤 0.01~5 重量%、油分 5~30 重量%、水 20~50 重量%、及びモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる 1 種または 2 種以上の成分 0.01~10 重量%を含有するインドメタシン外用剤を提供する。



WO 2004/010994 A1

明細書

インドメタシン外用剤

技術分野

本発明は使用感及び吸収性に優れ、かつ、製剤の経時的な分離がなく安定な状態を良好に保つことができるインドメタシン外用剤に関する。

背景技術

インドメタシンを含有する外用製剤としてゲル剤、クリーム剤、液剤、パップ剤等の剤型が市販されており、それぞれの剤型に特有の特徴を有している。

例えばゲル剤は、多量のアルコールを含んでいるため、インドメタシンの溶解性がよく、皮膚からの吸収性にも優れているが、使用時にはゲル剤特有の現象であるヨレ（高分子化合物が摩擦塗布時に垢状にたまる現象）を生じ、使用感が悪い。一方、クリーム剤は、油分が十分に配合されているため使用後のベタツキが無く使用感は良好であるが、インドメタシンの溶解性が不十分なため、ゲル剤に比べ皮膚からの吸収性が悪い。

そこで、使用感が良く皮膚からの吸収性も良好であるゲル剤とクリーム剤の双方の利点を持つ、いわゆるゲルクリーム剤の開発が望まれ、多くの検討がなされてきた。

通常、クリーム剤には油層と水層の分離を抑制するために界面活性剤が配合されているが、多量のアルコールをクリーム剤に配合すると、アルコールが界面活性剤の乳化作用を妨害するため経時的に製剤が油層と水層に分離してしまう。またヨレを生じさせない程度にゲル化剤を配合しても経時的な製剤の分離を抑えることは難しい。

インドメタシン含有のゲルクリーム剤として報告されている先行文献としては、特開昭58-185514号公報、特開昭59-227818号公報、特開昭57-126414号公報及び特開平1-279831号公報に記載された技術等が知られている。しかし、特開昭58-185514号公報に記載の製剤はアルコールの配合量が10重量%以下であるため、インドメタシンの溶解性および

経皮吸収性が悪い。また、それ以外の先行文献中の製剤もゲル剤特有のヨレを生じたり、製剤が分離したりするため満足のものではない。

以上の点から、使用感及び吸収性に優れ、かつ、製剤の経時的な分離がなく安定な状態を良好に保つことができるインドメタシン外用剤の提供が望まれていた。

発明の開示

そこで、本発明は、使用感及び吸収性に優れ、かつ、製剤の経時的な分離がなく安定な状態を良好に保つことができるインドメタシン外用剤を提供することを課題とする。すなわち、インドメタシンを溶解する十分な量のアルコールを配合しながら、良好な使用感を得ることが可能な量の油分を配合し、かつ、油層と水層の分離を生じず経時的安定性に優れたインドメタシン外用剤を提供することを課題とする。

本発明者らは、以上の点を考慮して検討を行った結果、製剤中にインドメタシンを十分溶解できるアルコール25～50重量%と、使用時のヨレの発生や使用後のベタツキを抑制できる油分5～30重量%とを含有するインドメタシン製剤に、さらにモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる1種または2種以上の成分を0.01～10重量%配合することで、製剤の経時的な分離が抑制されることを見出し、本発明を完成させるに至った。

即ち、本発明は以下の通りである。

(1) インドメタシン0.1～3重量%、アルコール25～50重量%、ゲル化剤0.01～5重量%、油分5～30重量%、水20～50重量%、及びモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる1種または2種以上の成分0.01～10重量%を含有することを特徴とするインドメタシン外用剤。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明のインドメタシン外用剤は、インドメタシン0.1～3重量%、アルコール25～50重量%、ゲル化剤0.01～5重量%、油分5～30重量%、水20～50重量%、及びモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる1種または2種以上の成分0.01～10重量%を含有する。

本発明のインドメタシン外用剤は、使用感及び吸収性に優れ、かつ、油層と水層の分離を生じず製剤の経時的安定性を良好に保つことができる。

本発明におけるインドメタシンの含有量は、製剤全量に対して通常0.1～3重量%、好ましくは0.2～2重量%、特に好ましくは0.5～1.5重量%である。

本発明におけるアルコールは、好ましくは低級アルコール、より好ましくは炭素数1～3のアルコールであるとよい。例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール等を例示することができる。中でもイソプロパノールがより好ましい。

アルコールの含有量は、製剤全量に対して通常25～50重量%、好ましくは30～50重量%、特に好ましくは30～40重量%である。25重量%未満だと、インドメタシンの溶解が十分でないため吸収性が悪く、また、50重量%を超えると皮膚刺激があり、かつ製剤が経時的に分離するため好ましくない。

本発明におけるゲル化剤は、例えば、カルボキシビニルポリマーなどのアクリル酸系高分子、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースなどのセルロース系高分子、ポリビニルアルコール等を例示することができる。

ゲル化剤の含有量は、製剤全量に対して通常0.01～5重量%、好ましくは0.5～5重量%、特に好ましくは0.5～2.5重量%である。

本発明における油分は、例えば、スクワラン、流動パラフィン等の炭化水素類や、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル及びミリスチン酸オクチルドデシル等のエステル類等を例示することができる。

油分の含有量は、製剤全量に対して通常5～30重量%が好ましく、より好ましくは7～30重量%であり、特に好ましくは7～20重量%である。

本発明におけるモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、

ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる1種または2種以上の成分の含有量は、製剤全量に対して通常0.01～10重量%、好ましくは0.05～5重量%、特に好ましくは0.1～5重量%である。0.01重量%未満だと製剤の経時的な分離を抑制することができず、また、10重量%を超えると製剤の稠度が上昇し硬くなるため使用感が悪く好ましくない。

これら成分の融点は全て通常40℃以上であり、好ましくは50℃以上である。融点が40℃未満だと、製剤の経時的な分離を抑制することができず好ましくない。

ここで、本発明に用いるモノステアリン酸グリセリンとは、 α -及び β -グリセリルモノステアレートとその他のグリセリンの脂肪酸エステルとの混合物で一般に基剤として用いられる。例えばニッコールMGS-A、MGS-B、MGS-F20、MGS-F40（日光ケミカルズ製）、レオドールMS-165、レオドールMS-60（花王製）等が市販されている。

また、本発明に用いるモノステアリン酸ソルビタンとは、無水ソルビトールの水酸基をステアリン酸でエステル化したモノステアレートで一般に基剤として用いられる。例えばニッコールSS-10、SS-10M（日光ケミカルズ製）、ソルゲン50、ソルマンS-300（武田薬品工業製）等が市販されている。

また、本発明に用いるステアリルアルコールは、例えばカルコール（花王製）、ニッコール脱臭ステアリルアルコール（日光ケミカルズ製）、ラネッテ18（ヘンケルジャパン製）、コノール30S、コノール30SS、コノール30F（新日本理化製）、NAA-45、NAA-46（日本油脂製）等が市販されている。

また、本発明に用いるモノステアリン酸ポリエチレングリコールとは、ステアリン酸に酸化エチレンを付加重合させるか、又は、ポリエチレングリコールをステアリン酸でエステル化して得られる物質で一般に基剤として用いられる。例えばモノステアリン酸ポリエチレングリコール（日光ケミカルズ製）等が市販されている。

本発明における水の含有量は、製剤全量に対して通常20～50重量%、好ま

しくは30～50重量%、特に好ましくは40～50重量%である。

尚、本発明のインドメタシン外用剤は、各種任意成分を所望に応じて含有させることが可能である。例えば、中和剤、保存剤、安定化剤及び湿潤剤等を含有することが可能である。

ここで、中和剤としては、クエン酸、リン酸、酒石酸、乳酸などの有機酸、塩酸などの無機酸、水酸化ナトリウムなどの水酸化アルカリ、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミンなどのアミン類等があげられる。

また、保存剤としては、バラオキシ安息香酸エステル類、塩化ベンザルコニウム等があげられる。

また、安定化剤としては、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エデト酸等があげられる。

また、湿潤剤としては、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、オレイルアルコール、1、3-ブチレングリコール、イソプロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の多価アルコールがあげられる。

本発明の外用剤のpHは、インドメタシンの安定性ならびに皮膚刺激等の点から、通常pH4～8、好ましくはpH5～7である。

本発明のインドメタシン外用剤の製造方法は、通常の方法で製造できるが、例えば、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアシルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる1種または2種以上の成分や油分等を含む油性基剤を40℃以上に加温し、完全に溶解した後、ゲル化剤や水等を配合した水性基剤と均一になるまで混合し、更にインドメタシンを溶解させたアルコールを添加し、均一になるまで混合することで調製することができる。

実施例

以下に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明がこれら実施例にのみ限定されないことは言うまでもない。

〔実施例 1〕

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、モノステアリン酸グリセリン (MGS-F 20 : 日光ケミカルズ : 融点 54 ~ 58 °C) 2 g を約 70 °C に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー 1.5 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70 °C の熱水 36.0 g に分散させた後、ステップ (1) に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン 1 g、L-メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解させた後、ステップ (2) に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1% EDTA・2NA 水溶液 1 g 及び 2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ (3) に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン 0.8 g を水 5.2 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ (4) に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

〔実施例 2〕

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、モノステアリン酸ソルビタン (NIKKOL SS-10M : 日光ケミカルズ : 融点 55 ~ 59 °C) 0.5 g を約 70 °C に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー 1.5 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70 °C の熱水 37.5 g に分散させた後、ステップ (1) に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン 1 g、L-メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解させた後、ステップ (2) に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1% EDTA・2NA 水溶液 1 g 及び 2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ (3) に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン 0.8 g を水 5.2 g に添加し攪拌溶解させ、

ステップ（４）に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

〔実施例 3〕

（１）ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、ステアリルアルコール（ステアリルアルコール：日光ケミカルズ：融点 56～58℃）2 g を約 70℃ に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

（２）カルボキシビニルポリマー 1.5 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70℃ の熱水 36.0 g に分散させた後、ステップ（１）に添加し、良く混合し乳化させた。

（３）インドメタシン 1 g、Ｌ－メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解させた後、ステップ（２）に添加し、良く混合し均一に分散させた。

（４）1% E T D A ・ 2 N A 水溶液 1 g 及び 2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ（３）に添加し、良く混合した。

（５）ジイソプロパノールアミン 0.8 g を水 5.2 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ（４）に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

〔実施例 4〕

（１）ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（40 E O.）（N I K K O L M Y S - 40：日光ケミカルズ：融点 42～47℃）2 g を約 70℃ に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

（２）カルボキシビニルポリマー 1.5 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70℃ の熱水 36.0 g に分散させた後、ステップ（１）に添加し、良く混合し乳化させた。

（３）インドメタシン 1 g、Ｌ－メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解した後、ステップ（２）に添加し、良く混合し均一に分散させた。

（４）1% E T D A ・ 2 N A 水溶液 1 g 及び 2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2

gをステップ（3）に添加し、良く混合した。

（5）ジイソプロパノールアミン0.8 gを水5.2 gに添加し攪拌溶解させ、ステップ（4）に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

〔実施例5〕

（1）ミリスチン酸オクチルドデシル5 g、アジピン酸ジイソプロピル5 g、モノステアリン酸ソルビタン0.5 g及びモノステアリン酸グリセリン3.5 gを約70℃に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

（2）カルボキシビニルポリマー1.0 g及びヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 0.5 gを約70℃の熱水34.5 gに分散させた後、ステップ（1）に添加し、良く混合し乳化させた。

（3）インドメタシン1 g、L-メントール3 g及びポリエチレングリコール400 1 gをイソプロパノール36 gに添加し攪拌溶解した後、ステップ（2）に添加し、良く混合し均一に分散させた。

（4）1% EDTA・2NA水溶液1 g及び2%亜硫酸水素ナトリウム水溶液2 gをステップ（3）に添加し、良く混合した。

（5）ジイソプロパノールアミン0.5 gを水5.5 gに添加し攪拌溶解させ、ステップ（4）に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

〔比較例1〕

（1）ミリスチン酸オクチルドデシル5 g、アジピン酸ジイソプロピル5 gを約70℃に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

（2）カルボキシビニルポリマー1.5 g及びヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 0.5 gを約70℃の熱水38.0 gに分散させた後、ステップ（1）に添加し、良く混合し乳化させた。

（3）インドメタシン1 g、L-メントール3 g及びポリエチレングリコール400 1 gをイソプロパノール36 gに添加し攪拌溶解させた後、ステップ（2）に添加し、良く混合し均一に分散させた。

（4）1% EDTA・2NA水溶液1 g及び2%亜硫酸水素ナトリウム水溶液2

gをステップ（３）に添加し、良く混合した。

（５）ジイソプロパノールアミン 0.8 g を水 5.2 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ（４）に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

〔比較例 2〕

（１）ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g を約 70℃に加熱・溶解させ、均一になるまで混合した。

（２）カルボキシビニルポリマー 2 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70℃の熱水 37.5 g に分散させた後、ステップ（１）に添加し、良く混合し乳化させた。

（３）インドメタシン 1 g、Ｌ－メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解した後、ステップ（２）に添加し、良く混合し均一に分散させた。

（４）１％ＥＴＤＡ・２ＮＡ水溶液 1 g 及び２％亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ（３）に添加し、良く混合した。

（５）ジイソプロパノールアミン 1 g を水 5 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ（４）に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄色ゲルクリーム製剤を得た。

〔比較例 3〕

（１）ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、ポリオキシエチレン（５０）硬化ヒマシ油（ＨＣＯ－５０：日光ケミカルズ：融点 22～27℃） 2 g を約 70℃に加熱・溶解させ、均一になるまで混合した。

（２）カルボキシビニルポリマー 1.5 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70℃の熱水 36.0 g に分散させた後、ステップ（１）に添加し、良く混合し乳化させた。

（３）インドメタシン 1 g、Ｌ－メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解した後、ステップ（２）に添加し、良く混合し均一に分散させた。

（４）１％ＥＴＤＡ・２ＮＡ水溶液 1 g 及び２％亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ（３）に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン 0.8 g を水 5.2 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ (4) に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

[比較例 4]

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、ポリソルベート 60 (NIKKOL TS-10 : 日光ケミカルズ : 融点 30 ~ 34 °C) 2 g を約 70 °C に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー 1.5 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70 °C の熱水 36.0 g に分散させた後、ステップ (1) に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン 1 g、L-メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解した後、ステップ (2) に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1 % EDTA・2 NA 水溶液 1 g 及び 2 % 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ (3) に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン 0.8 g を水 5.2 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ (4) に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

[比較例 5]

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、ポリソルベート 60 2 g を約 70 °C に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー 2 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70 °C の熱水 35.5 g に分散させた後、ステップ (1) に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン 1 g、L-メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解した後、ステップ (2) に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1 % EDTA・2 NA 水溶液 1 g 及び 2 % 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2

g をステップ（３）に添加し、良く混合した。

（５）ジイソプロパノールアミン 1 g を水 5 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ（４）に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

〔実験例 1〕

調製した製剤の分離安定性を検討するために実施例 1 ～ 5 及び比較例 1 ～ 5 の各製剤をビンに充填し、5℃で 1 カ月間保存後の製剤の状態を確認し、製剤が油層と水層とに分離が認められなかったものを○、分離が認められたものを×とした。結果を表 1 に示す。

表 1

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5
インドメタシン	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ミリスチン酸オクチルドデシル	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
アジピン酸ジイソブチル	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
カルボキシビニルポリマー	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.5	2.0	1.5	1.5	2.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ス2910										
エーメントール	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
ポリエチレングリコール400	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
イソブチルアルコール	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
ETDA・2Na	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
亜硫酸水素ナトリウム	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
ジイソブチルアルコールアミン	0.8	0.8	0.8	0.8	0.5	0.8	1.0	0.8	0.8	1.0
水	44.2	45.7	44.2	44.2	43.0	46.2	45.5	44.2	44.2	43.5
モノステアリン酸グリセリン	2	—	—	—	3.5	—	—	—	—	—
モノステアリン酸ソルビタン	—	0.5	—	—	0.5	—	—	—	—	—
ステアリルアルコール	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—
ポリオキシエチレン (50) 硬化ヒマシ油	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—
ポリソルベート60	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2
分離安定性 (1ヶ月保存時-5℃)	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×

表 1 の結果より、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリエチレングリコールやステアリルアルコールを配合した実施例 1 ～ 5 の製剤は分離が認められず安定であったが、これらを配合しない比較例 1 ～ 5 の製剤では分離が認められた。

よって、比較例 2 のようにゲル化剤の配合量を増加させた場合、比較例 3 及び 4 のように融点が 40℃未満の界面活性剤を配合した場合、及び比較例 5 のように、ゲル化剤を増量し、かつ融点が 40℃未満の界面活性剤を併せて配合した場合、製剤の分離抑制には効果がないことがわかった。

〔実験例 2〕

本発明の製剤の使用感を評価するために、市販のインドメタシン配合ゲル剤及びクリーム剤と実施例 1 と実施例 5 の製剤を用いて実験を行った。使用感の評価は、各製剤 0.5 g を上腕部に塗布した際のベタツキ感とヨレの発生について検討した。

ベタツキ感がなかったものを○、あったものを×で、また、ヨレの発生がなかったものを○、あったものを×で示した。

ベタツキ感の評価結果を表 2 に、ヨレの評価結果を表 3 に示す。

表 2

モニター	実施例 1	実施例 5	市販ゲル剤	市販クリーム剤
A	○	○	×	○
B	○	○	×	○
C	○	○	○	○
D	○	○	×	○
E	○	○	×	○

表 3

モニター	実施例 1	実施例 5	市販ゲル剤	市販クリーム剤
A	○	○	×	○
B	○	○	×	○
C	○	○	×	○
D	○	○	×	○
E	○	○	○	○

表 2 及び表 3 の結果より、実施例 1 及び 5 は使用後のベタツキ感やヨレの発生がなく、クリーム剤と同様な使用感であった。

[実験例 3]

本発明の製剤の吸収性を評価するために、市販のインドメタシン配合ゲル剤及びクリーム剤と実施例 1 と実施例 5 の製剤を用いて、インドメタシンの皮膚への吸収性について実験を行った。吸収性の評価は、腹部を剃毛したラットに、製剤 0.5 g を 2 cm × 2 cm の大きさに塗布し、4 時間後の皮膚中のインドメタシン濃度を測定した。結果を表 4 に示す。

表 4

	実施例 1	実施例 5	市販ゲル剤	市販クリーム剤
皮膚中のインドメタシン濃度 ($\mu\text{g/g}$)	1144	1561	947	189

表 4 の結果より、実施例 1 及び実施例 5 の製剤の皮膚への吸収は、市販のクリーム製剤よりも高く、市販のゲル製剤と比べて同等以上であった。

以上の結果より、本発明による製剤は、インドメタシンの吸収性も良好で、使用感に優れていることが確認された。

産業上の利用可能性

本発明により、使用感及び吸収性に優れ、かつ、油層と水層の分離を生じず製剤の経時的安定性が良好なインドメタシン外用剤を提供することができた。

請求の範囲

1. インドメタシン0.1～3重量%、アルコール25～50重量%、ゲル化剤0.01～5重量%、油分5～30重量%、水20～50重量%、及びモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる1種または2種以上の成分0.01～10重量%を含有することを特徴とするインドメタシン外用剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/09273

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/405, 9/70, 47/02, 47/10, 47/14, 47/30, 47/32,
47/38, 47/44, A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/405, 9/70, 47/02, 47/10, 47/14, 47/30, 47/32,
47/38, 47/44, A61P29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Cplus (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 10-182458 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 July, 1998 (07.07.98), Par. No. [0008]; example 3 (Family: none)	1
Y	JP 1-279831 A (Dojin Iyaku-kako Co., Ltd.), 10 November, 1989 (10.11.89), Claim 1; page 3, upper left column, lines 2 to 9; example 2 (Family: none)	1
Y	JP 59-227818 A (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), 21 December, 1984 (21.12.84), Claim 1; page 2, upper left column, line 10 to right column, line 7; example 3 (Family: none)	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
15 October, 2003 (15.10.03)

Date of mailing of the international search report
04 November, 2003 (04.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09273

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 5-271075 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 October, 1993 (19.10.93), Claim 1; Par. No. [0006] (Family: none)	1
Y	JP 62-61918 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 18 March, 1987 (18.03.87), Page 2, lower right column, line 18 to page 3, upper right column, line 10; examples 7, 10 (Family: none)	1
Y	JP 2001-354548 A (Shiseido Co., Ltd.), 25 December, 2001 (25.12.01), Claim 1; Par. Nos. [0015], [0018], [0030] (Family: none)	1
P, Y	JP 2003-95985 A (Lion Corp.), 03 April, 2003 (03.04.03), Par. Nos. [0039], [0043], [0044], [0077]; example 10 (Family: none)	1

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/405, 9/70, 47/02, 47/10, 47/14, 47/30,
47/32, 47/38, 47/44, A61P29/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/405, 9/70, 47/02, 47/10, 47/14, 47/30,
47/32, 47/38, 47/44, A61P29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
Cplus (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 10-182458 A (大正製薬株式会社), 1998.07.07, 【0008】、実施例 3 (ファミリーなし)	1
Y	JP 1-279831 A (同仁医薬化工株式会社), 1989.11.10, 請求項 1、第3頁上左欄第2-9行、実施例 2 (ファミリーなし)	1

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15.10.03

国際調査報告の発送日

04.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榊原 貴子



4C

9444

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 59-227818 A (三菱化成工業株式会社), 1984. 12. 21, 請求項1、第2頁上左欄第10行ー同頁上右欄第7行、実施例3 (ファミリーなし)	1
Y	JP 5-271075 A (大正製薬株式会社), 1993. 10. 19, 【請求項1】、【0006】 (ファミリーなし)	1
Y	JP 62-61918 A (住友製薬株式会社), 1987. 03. 18, 第2頁下右欄第18行ー第3頁上右欄第10行、実施例7、実施例10 (ファミリーなし)	1
Y	JP 2001-354548 A (株式会社資生堂), 2001. 12. 25, 【請求項1】、【0015】、【0018】、【0030】 (ファミリーなし)	1
PY	JP 2003-95985 A (ライオン株式会社), 2003. 04. 03, 【0039】、【0043】、【0044】、【0077】実施例10 (ファミリーなし)	1